

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/24165 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Dezember 1993 (09.12.93)
A61M 15/00		

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01157	(74) Anwalt: ROESNER, Werner, P.; Geierfeld 45, D-6232 Bad Soden/Ts. 3 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1993 (11.05.93)	
(30) Prioritätsdaten: P 42 17 787.1 29. Mai 1992 (29.05.92) DE	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): GGU GESELLSCHAFT FÜR GESUNDHEITS- UND UMWELTFORSCHUNG MBH & CO. VERTRIEBS KG [DE/DE]; Ernst-Wiss-Str. 18, D-6230 Frankfurt/M. 80 (DE).	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>) : HEIDE, Helmut [DE/DE]; Am Hohenstein 14, D-6233 Kelkheim 2 (DE). HUGEMANN, Bernhard [DE/DE]; Heinrich Seliger Str. 49, D-6000 Frankfurt/M. 70 (DE). PABST, Joachim [DE/DE]; Rossbergring 107, D-6107 Reinheim (DE).	

(54) Title: DEVICE FOR GENERATING INHALABLE ACTIVE SUBSTANCE PARTICLES

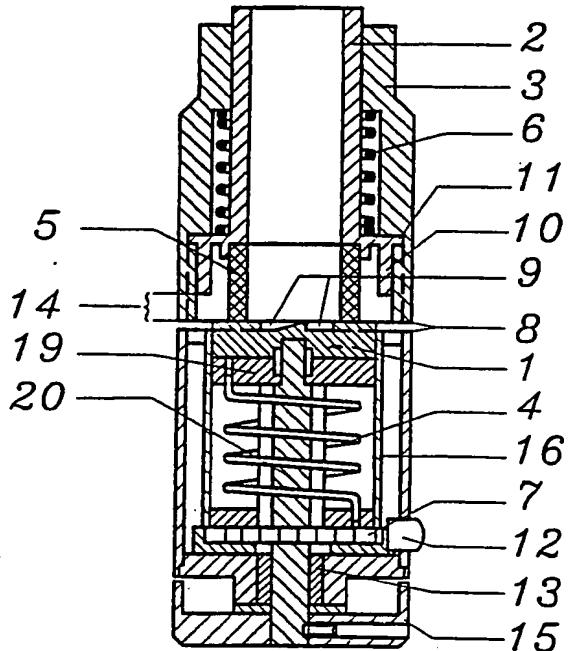
(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR ERZEUGUNG INHALIERBARER WIRKSTOFFPARTIKEL

(57) Abstract

A device for mechanically generating inhalable active substance particles from a consolidated medicament supply and for leading the active substance particles into the respiratory tract is characterized by having a drivable face mill for generating the active substance particles and against which the front side of a medicament supply in the form of a ring-shaped body can be pressed. The ring-shaped body forms the beginning of an inhalation tube which ends in a mouthpiece. The housing which encloses the ring-shaped body and the face mill is provided with air inlet openings in the area of the cutting of the face mill. Together with the depressions located between the blades and with the inhalation tube, the air inlet openings form an air channel that leads to the mouthpiece.

(57) Zusammenfassung

Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel von einem verfestigten Arzneistoffvorrat und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel eine antreibbare Stirnfräse angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates andrückbar ist, wobei der Ringkörper den Anfang eines in einem Mundstück endenden Inhalationsrohres bildet und daß das Ringkörper und Stirnfräse umgebende Gehäuse im Bereich der Schneiden der Stirnfräse mit Lufteintrittsöffnungen versehen ist, die zusammen mit den zwischen den Schneiden befindlichen Vertiefungen und dem Inhalationsrohr einen zum Mundstück führenden Luftkanal bilden.



- 1 -

Beschreibung

Vorrichtung zur Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer, vorzugsweise lungengängiger Wirkstoffpartikel von einem verfestigten Arzneimittelvorrat und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt.

Aus der europäischen Patentanmeldung 0407028 A2 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der mittels rotierender Messer von einem verfestigten Arzneimittelvorrat eine bestimmte Dosis von Wirkstoffpartikeln abgetragen wird. Hierzu ist es notwendig, den oberen Teil der Vorrichtung gegen die Messer zu drücken und dabei zu drehen. Die Führung der Wirkstoffpartikel erfolgt durch Ansaugen von Luft am unteren Teil der Vorrichtung. Hierbei werden zwei Luftströme erzeugt, einer durch den oberen Teil hindurch und einer durch Bypassöffnungen im unteren Teil.

Aus der DE-OS 40 27 390 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der mittels einer rotierenden Bürste von einem verfestigten Arzneimittelvorrat Wirkstoffpartikel abgebürstet werden. Durch einen vorgespannten Reibradantrieb wird die Bürste in Drehung versetzt. Die abgebürsteten Wirkstoffpartikel werden mittels eines Luftstromes inhaliert, der von unten durch die Vorrichtung angesaugt wird.

Beide Vorrichtungen haben den Nachteil, daß sie in ihrer Dosiergenauigkeit sehr ungenau sind. Ferner kann es durch die Art der Luftführungen bedingt leicht zu einer Agglomeration der Wirkstoffpartikel kommen. Bei der EP 407 028 fallen die abgeschabten Wirkstoffpartikel nach unten auf den Boden des unteren Teiles der Vorrichtung.

Mittels zweier Luftströme soll die Inhalation erfolgen. Es ist evident, daß eine derartige Luftführung leicht außer Kontrolle geraten kann, wenn sich die Strömungswiderstände der beiden Luftwege durch eine Fehlbedienung ändern, z. B. durch unbeabsichtigtes Zuhalten der Lufteintrittsöffnungen oder durch Verstopfen der Öffnungen aufgrund von Wirkstoffbruchstücken. Bei der DE-OS 4027 390 müssen die abgebürsteten Wirkstoffpartikel um die Bürsteneinrichtung herum und durch die Bürste hindurch angesaugt werden. Agglomerationen sind hierdurch unvermeidbar.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung zu schaffen, mit der bei einfachster Bedienungsart von einem verfestigten Arzneimittelvorrat in reproduzierbarer Weise genau dosierbare Wirkstoffpartikelmengen inhaliert werden können.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel in der Vorrichtung eine antreibbare Stirnfräse angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates andrückbar ist, wobei der Ringkörper den Anfang eines in einem Mundstück endenden Inhalationsrohres bildet und daß das Ringkörper und Stirnfräse umgebende Gehäuse im Bereich der Schneiden der Stirnfräse mit Lufteintrittsöffnungen versehen ist, die zusammen mit den zwischen den Schneiden befindlichen Vertiefungen und dem Inhalationsrohr einen zum Mundstück führenden Luftkanal bilden.

Auf diese Weise wird ein Strömungspfad geschaffen, bei dem die engste Stelle zwischen den Schneiden der Stirnfräse liegt, gegen die der Wirkstoff-Ringkörper ange drückt wird. Beim Inhalieren einer Luftmenge von 1 l/sec. entstehen Strömungsgeschwindigkeiten bis zu ca.

200 km/h. Die von der Stirnfräse generierten Partikel werden im Zeitpunkt ihrer Entstehung abtransportiert und können mit nachfolgenden Partikeln nicht agglomerieren. Durch diesen Jet-Effekt wird ferner eine deutliche Spreizung der Partikelkonzentration im Luftstrom erreicht. Die Dosierungsmenge wird durch die Anzahl der Umdrehungen der Stirnfräse bestimmt. Die Größe der Partikel wird im wesentlichen durch die Geometrie des Stirnfräzers, durch die Festigkeit des Wirkstoff-Ringkörpers und dem Anpreßdruck des Ringkörpers gegen die Stirnfräse sowie durch die Luftgeschwindigkeit an den Schneiden bestimmt.

Der Wirkstoffkörper ragt aus dem Inhalationsrohr heraus. Damit dieser rechtzeitig vor endgültigem Verbrauch ausgetauscht werden kann, ist das Inhalationsrohr mit einer Hubbegrenzung versehen.

Der Ringkörper ist zusammen mit dem Inhalationsrohr austauschbar angeordnet. Hierzu ist lediglich erforderlich, den Oberteil der Vorrichtung abzunehmen.

Ein sehr wichtiger Gesichtspunkt der Erfindung ist die geometrische Gestaltung des Wirkstoffkörpers. Dessen ringförmige Ausbildung hat folgende Vorteile:

Der innere Hohlraum des Ringkörpers ist Teil des Inhalationsrohres, durch das die Wirkstoffpartikel unmittelbar nach ihrer Generierung mit der Inhalationsluft durchströmen. Tote Strömungszonen und damit Ablagerungen von Partikeln werden hierdurch vermieden. Bei einem Ring kann die Wandstärke so gewählt werden, daß die Unterschiede der Schnittgeschwindigkeiten der Stirnfräse am inneren und äußeren Ringdurchmesser in bezug auf die Gesamtfläche zu vernachlässigen sind. Be-

kanntlich wäre die Schnittgeschwindigkeit im Zentrum eines Vollkörpers Null. Dies würde zu einem undefinier-ten Abtrag vom Wirkstoffkörper und damit zu einer un-definierten Partikelgenerierung führen.

Die Vorrichtung kann für medikamentös unterschiedliche Arten von Wirkstoffkörpern verwendet werden. Um Ver-wechslungen zu vermeiden, weist das Inhalationsrohr eine schlüsselartige Kennung auf, die jeweils auf ein bestimmtes Arzneimittel abgestimmt ist.

Die Vorrichtung kann auch zum Inhalieren durch die Nase verwendet werden.

Die Rotation der Stirnfräse wird durch einen Federan-trieb ausgelöst, wobei die Anzahl der Umdrehungen vor-bestimmbar ist. Auch die Verwendung von batteriebe-triebenen Miniatur-Getriebe-Elektromotoren ist möglich.

Unabhängig hiervon ist die Zeit der Partikelgenerierung deutlich kürzer als die gesamte Inhalationszeit. Sie be-trägt im allgemeinen nur Bruchteile einer Sekunde. Die Koordinierung der Partikelgenerierung und des Inhalations-vorganges sind durch die Erfindung damit für den Patienten unproblematisch.

In den Zeichnungen ist die Erfindung näher beschrieben.

Fig. 1 zeigt im Schnitt die erfindungsgemäße Vorrichtung,
Fig. 2 eine Draufsicht auf die Stirnfräse und
Fig. 3 den Strömungspfad der angesaugten Luft in der Vorrichtung.

In Fig. 1 ist die Stirnfräse 1 dargestellt, die auf einer Welle 20 befestigt ist. Auf der Welle 20 befindet sich ferner ein Rastrad 7 und am unteren Ende eine Rück-

- 5 -

laufsperrre 13. Im Bereich des Federmotorgehäuses 16 ist eine Antriebsfeder 4 vorgesehen, welche die Welle 20 konzentrisch umgibt. Die Antriebsfeder 4 ist einerseits im oberen Teil 19 des Federmotorgehäuses 16 befestigt und andererseits im Rastrad 7. Durch Drehen des Aufzugsknopfes 15 wird die Feder 4 gespannt. Durch Drücken des Auslösemechanismus 12 wird die Stirnfräse 1 in Drehung versetzt.

Der obere Teil der Vorrichtung weist das Inhalationsrohr 2 auf, an dessen unterem Ende der Arzneistoffvorrat 5 in Form eines verfestigten Wirkstoff-Ringkörpers eingesetzt ist. Das Inhalationsrohr 2 wird zusammen mit dem Arzneistoffvorrat 5 mittels Andruckfeder 6 gegen die Stirnfräse 1 gedrückt. Die Stirnfläche des Arzneistoffvorrates 5 liegt damit immer auf der Stirnfräse 1 auf. Am unteren Ende des Inhalationsrohres 2 befindet sich ein Vorsprung 10 der als Verbrauchsbegrenzer dient. Wenn dieser auf dem Inhalatorgehäuse aufsitzt, kann keine Generierung mehr erfolgen. Der Verbrauchsbereich ist durch die beiden Pfeile 14 dargestellt. Ferner sind als Kennung für den Wirkstoff und die hierzu eingestellten Parameter der Vorrichtung an dieser Stelle zwei Bolzen 11 angeordnet, die in Verbindung mit dem Mundstück 3 als Schlüsselstecker wirken.

Der obere und der untere Teil der Vorrichtung sind mittels nicht dargestellter Führungszapfen verbunden. Zwischen dem oberen und unteren Teil ist ein Ringspalt 8 vorhanden, der als Lufteinlaß dient. Dieser ist, wie aus Fig. 1 ersichtlich, im Bereich der Schneiden 17 der Stirnfräse 1 angeordnet.

Die Fig. 2 zeigt in Draufsicht die Schneiden 17 und die Vertiefungen 9 vor und hinter den Schneiden 17.

- 6 -

Aus Fig. 3 ist der Strömungspfad der angesaugten Luft und der Wirkstoffpartikel ersichtlich. Durch den ringförmigen Lufteinlaß 8 gelangt die Luft in die Vertiefungen 9 vor und hinter den Schneiden 17 der Stirnfräse 1 und von dort direkt in den durch Wirkstoff-Ringkörper 5 und Inhalationsrohr 2 gebildeten zentrischen Kanal zum Mund des Patienten und in dessen Atemtrakt. Da im Bereich der Stirnfläche des Wirkstoff-Ringkörpers 5 und der Stirnfräse 1 nur ein sehr geringer Querschnitt im Strömungspfad vorhanden ist, entsteht auch bei sehr geringem Saugvolumen des Patienten noch eine für die Inhalation der generierten Wirkstoffpartikel ausreichende Luftgeschwindigkeit.

Das Betätigen der Vorrichtung erfolgt auf folgende Weise:

Mit dem Aufzugsknopf 15 wird die Antriebsfeder 4 gespannt. Gleichzeitig mit dem Einatmen wird durch Drücken des Auslösemechanismus 12 die Antriebsfeder 4 entriegelt und dadurch die Stirnfräse 1 in Drehung versetzt. Der Drehvorgang dauert nur Bruchteile einer Sekunde.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel von einem verfestigtem Arzneistoffvorrat (5) und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel eine antreibbare Stirnfräse (1) angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates (5) anrückbar ist, wobei der Ringkörper (5) den Anfang eines in einem Mundstück (3) endenden Inhalationsrohres (2) bildet und daß das Ringkörper (5) und Stirnfräse (1) umgebende Gehäuse (3,18) im Bereich der Schneiden (17) der Stirnfräse (1) mit Lufteintrittsöffnungen (8) versehen ist, die zusammen mit den zwischen den Schneiden (17) befindlichen Vertiefungen (9) und dem Inhalationsrohr (2) einen zum Mundstück (3) führenden Luftkanal bilden.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationsrohr (2) mit dem Ringkörper (5) mittels einer definierten Andruckfeder (6) auf die Stirnfräse (1) gedrückt wird.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Hubweg des Inhalationsrohres (2) mit dem Arzneistoffvorrat (5) begrenzbar ist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Ringkörper (5) zusammen mit dem Inhalationsrohr (2) austauschbar angeordnet ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationsrohr (2) eine

schlüsselartige Kennung aufweist, die jeweils auf ein bestimmtes Arzneimittel abgestimmt ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Rotation der Stirnfräse (1) durch einen Federantrieb erfolgt.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Umdrehungen der Stirnfräse (1) vorbestimmbar ist.
8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Vertiefungen (9) vor und hinter den Schneiden (17) der Stirnfräse (1) den kleinsten Querschnitt im gesamten Strömungspfad (21) aufweisen.

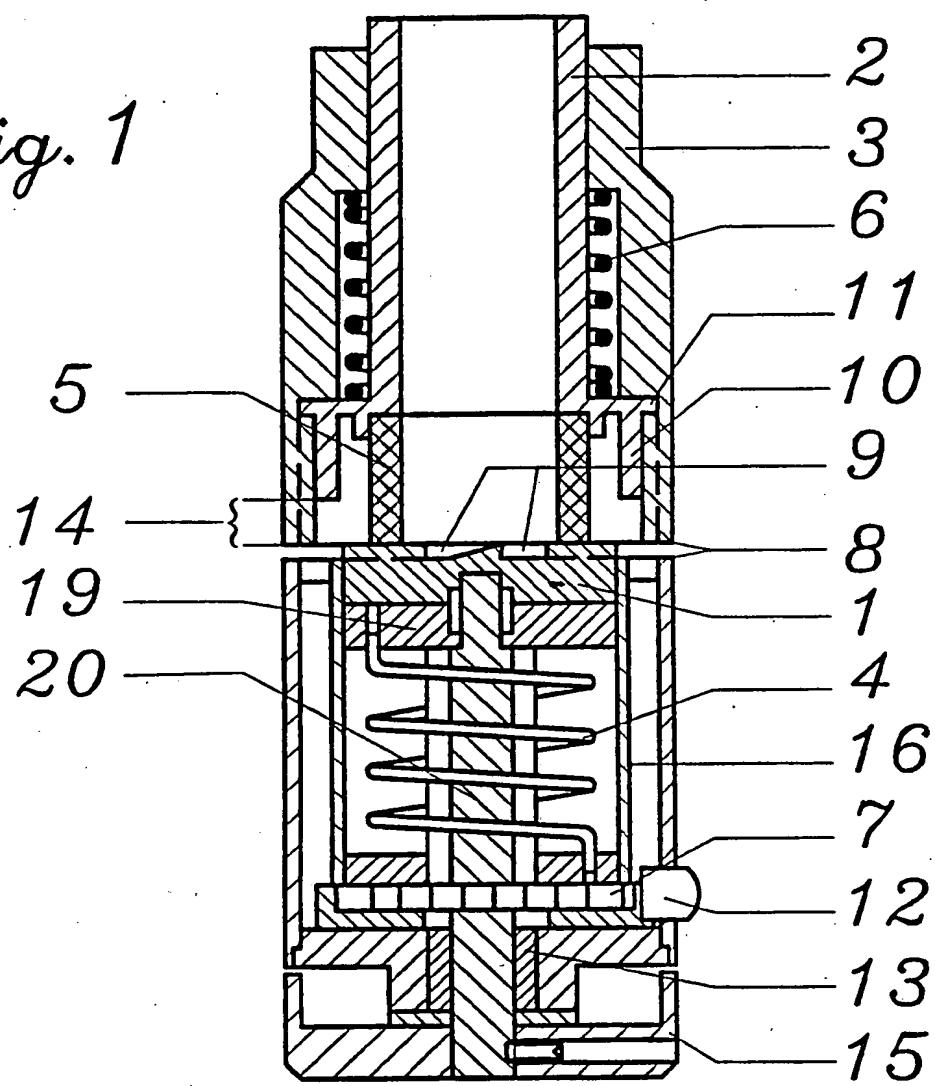
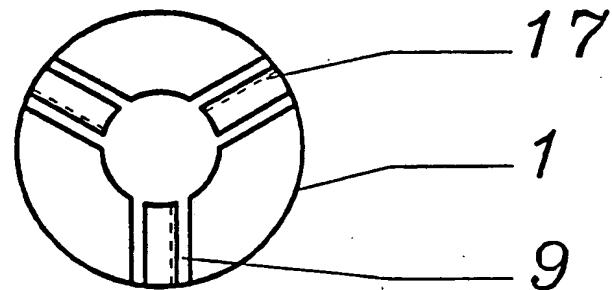
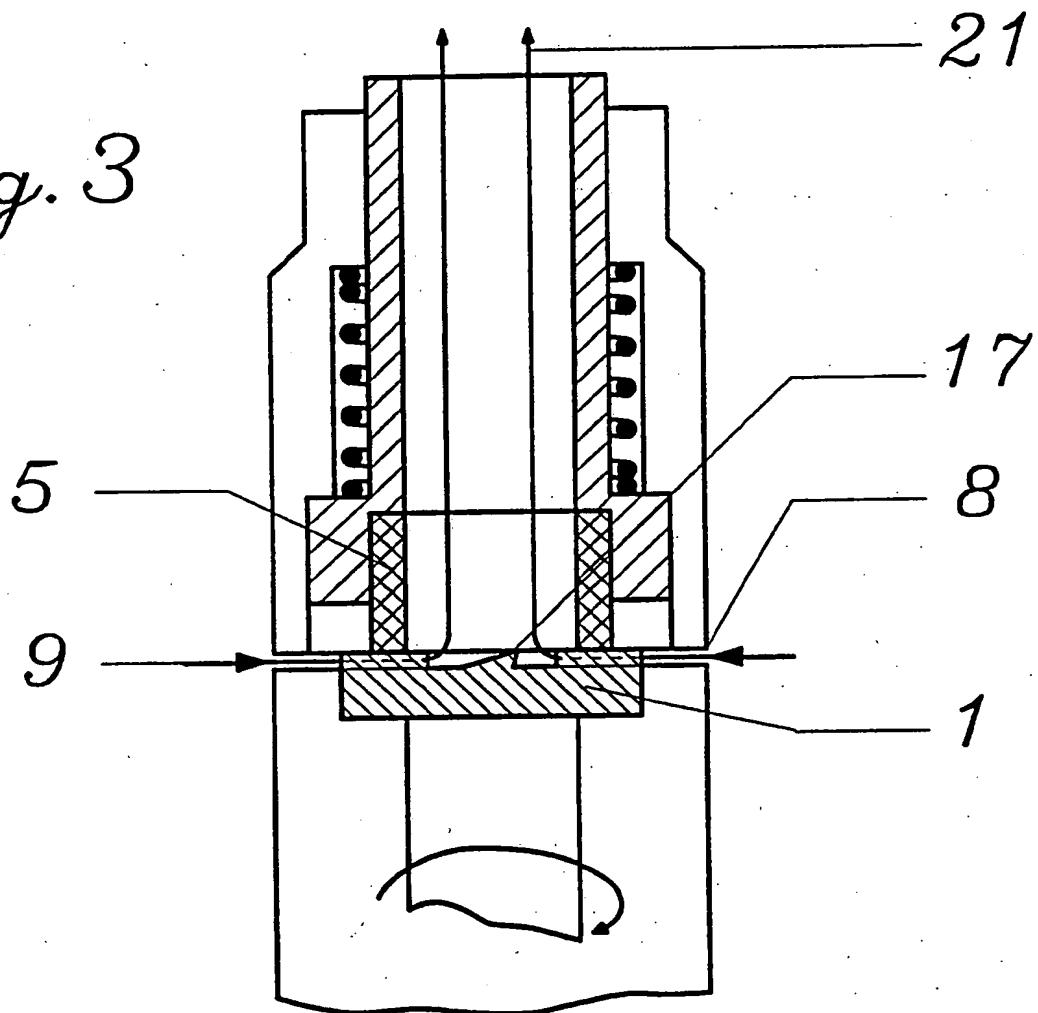
Fig. 1*Fig. 2*

Fig. 3

ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP93/01157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ : A61M 15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ : A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A2, 0407028 (FISONS PLC), 9 January 1991 (09.01.91), figure 2, abstract -----	1-8
A	WO, A1, 9204067 (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 19 March 1992 (19.03.92), figure 1, abstract -----	1-8
A	US, A, 4841964 (HURKA ET AL), 27 June 1989 (27.06.89), figure 13, abstract -----	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 1993 (10.09.93)

Date of mailing of the international search report

29 September 1993 (29.09.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

SA 5230

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/07/93

International application No.

PCT/EP 93/01157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A2- 0407028	09/01/91	CA-A-	2017883	30/11/90
		JP-A-	3018376	25/01/91
		US-A-	5176132	05/01/93
WO-A1- 9204067	19/03/92	AU-A-	8327091	30/03/92
		DE-A-	4027390	12/03/92
		EP-A-	0545960	16/06/93
US-A- 4841964	27/06/89	AT-A,B-	384552	10/12/87
		AU-A-	6075986	05/02/87
		CA-A-	1270711	26/06/90
		EP-A,B-	0215559	25/03/87
		GB-A-	2179260	04/03/87
		JP-C-	1608645	28/06/91
		JP-B-	2034620	06/08/90
		JP-A-	62034573	14/02/87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/01157

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC5: A61M 15/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC5: A61M

Recherche, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A2, 0407028 (FISONS PLC), 9 Januar 1991 (09.01.91), Figur 2, Zusammenfassung --	1-8
A	WO, A1, 9204067 (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 19 März 1992 (19.03.92), Figur 1, Zusammenfassung --	1-8
A	US, A, 4841964 (HURKA ET AL), 27 Juni 1989 (27.06.89), Figur 13, Zusammenfassung -----	1-8

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen. Siehe Anhang Patentfamilie.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung aufzuweisen ist

"B" Einzelnes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgewichen)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T"

Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X"

Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y"

Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann absehbar ist

"S"

Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10 September 1993

29.09.93

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lena Nilsson

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören
30/07/93

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/01157	
-------------------------------------------------	--

Im Recherchenbericht angefundenes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A2- 0407028	09/01/91	CA-A-	2017883	30/11/90
		JP-A-	3018376	25/01/91
		US-A-	5176132	05/01/93
WO-A1- 9204067	19/03/92	AU-A-	8327091	30/03/92
		DE-A-	4027390	12/03/92
		EP-A-	0545960	16/06/93
US-A- 4841964	27/06/89	AT-A ,B-	384552	10/12/87
		AU-A-	6075986	05/02/87
		CA-A-	1270711	26/06/90
		EP-A ,B-	0215559	25/03/87
		GB-A-	2179260	04/03/87
		JP-C-	1608645	28/06/91
		JP-B-	2034620	06/08/90
		JP-A-	62034573	14/02/87

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.